

(12) NACH DEM VERTRAG DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24795 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/385, 9/20 (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, 81679 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09585 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
29. September 2000 (29.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität:
199 47 330.7 1. Oktober 1999 (01.10.1999) DE
100 45 904.8 16. September 2000 (16.09.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, 83308 Trostberg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHUHBAUER, Hans [DE/DE]; Herzog-Otto-Strasse 18, 83308 Trostberg (DE). PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Sonnenleite 6a, 83308 Trostberg (DE). BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas [AT/AT]; Althanstrasse 14, A-1090 Wien (AT).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: RETARD FORM CONTAINING α -LIPOIC ACID (DERIVATIVES)

(54) Bezeichnung: α -LIPONSÄURE(-DERIVATE)ENTHALTENDE RETARDFORM

(57) Abstract: The invention relates to a retard form containing α -lipoic acid (derivatives). The inventive retard form is characterised in that said retard form consists of (a) at least one cationogenic polymer, (b) α -lipoic acid (derivatives) and (c) at least one acid that is different from (b). Surprisingly, it has been found that next to the controlled release of active agents for more than eight hours and the prolonged GI transit time, an accelerated penetration of the active agents occurs. Moreover and what was totally unexpected, the inventive retard form is associated to an increased bioavailability of α -lipoic acid and the derivatives thereof.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine α -Liponsäure (-Derivate) enthaltende Retardform beschrieben, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass sie aus: a) mindestens einem kationogenen Polymer; b) α -Liponsäure (-Derivat); und c) mindestens einer von (b) verschiedenen Säure besteht. Überraschenderweise wurde hierbei gefunden, dass neben der kontrollierten Wirkstofffreigabe über mehr als 8 Stunden und der verlängerten GI-Transitzeit auch eine beschleunigte Penetration der Wirkstoffe stattfindet. Völlig unerwartet ist außerdem mit der erfindungsgemäßen Retardform eine erhöhte Bioverfügbarkeit von α -Liponsäure und deren Derivate verbunden.

WO 01/24795 A1

alpha-Liponsäure(-Derivate) enthaltene Retardform**Beschreibung**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine α -Liponsäure (-Derivate) enthaltende Retardform und deren Verwendung.

10

α -Liponsäure (Thioctsäure, 1,2-Dithiolan-3-pentansäure) kommt in geringen Konzentrationen in Form ihres R-Enantiomeren in pflanzlichen und tierischen Zellen als Naturstoff vor. Die ursprünglich als Wachsfaktor entdeckte α -Liponsäure wirkt physiologisch in hydrophilen und lipophilen Medien als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren wie z.B. Pyruvaten und als Antioxidans. Außerdem dient die α -Liponsäure der

15

Regeneration von Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q10.

Die Synthesen von roher racemischer α -Liponsäure, von enantiomerenreiner R- oder S- α -Liponsäure, von Dihydroliponsäure oder deren Salze erfolgen auf bekannte oder analoge Weise, wie sie beispielsweise in Crévisy et al., Eur. J. Org. Chem. 1998, 1949, Fadnavis et al., Tetrahedron Asym. 1998, 9, 4109, Dhar et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 1699, Adger et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 1563, Dasaradhi et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1990, 729, Gopalan et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1990, 1897, Yadav et al., J. Sci. Ind. Res. 1990, 49, 400, Tolstikov et. al., Bioorg. Khim. 1990, 16, 1670, Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1989, 5705, beschrieben oder zusammengefasst sind.

20

25

30

Als übliche Reinigungsmethode für rohe α -Liponsäure wird eine Umkristallisation aus Lösemitteln (z.B. aus n-Pentan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Ethylacetat) oder Gemischen von Lösemitteln (z.B. aus Ethylacetat und Hexan) verwendet, wie sie beispielsweise in Brookes et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1988, 9, Segre et al., J. Am. Chem. Soc.

- 2 -

1957, 3503, Walton et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5144, Acker et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6483, beschrieben ist. Die auskristallisierte α -Liponsäure wird dann abfiltriert oder abzentrifugiert und anschließend mit gängigen Methoden getrocknet. Die so erhaltene kristalline α -Liponsäure wird schließlich zum fertigen Wirkstoff weiterverarbeitet.

Racemische α -Liponsäure wird bereits seit vielen Jahren zur Behandlung von Lebererkrankungen, Parästhesien und Neuropathien (z.B. autonome und periphere diabetische Polyneuropathie) eingesetzt; außerdem wurde ihr Einsatz als effektiver Inhibitor der Replikation von HIV-1-Viren diskutiert (vgl. Klin. Wochenschr. 1991, 69(15), 722-724). Das Racemat der α -Liponsäure weist auch zytoprotektive, antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) Eigenschaften auf. Darüberhinaus ist α -Liponsäure ein auch in lipophilen Medien gut löslicher Radikalfänger. Nachdem α -Liponsäure auch nachweislich den Glucose-Transport in Muskel- und Fettzellen stimuliert (vgl. Lipoic Acid in Health and Disease, Marcel Dekker Inc., New York 1997, S. 87ff.), ist überdies der Einsatz dieses Wirkstoffs zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Typ 2 Diabetes möglich.

Klinische Studien zur Pharmakokinetik von α -Liponsäure haben jedoch sowohl eine nur sehr geringe absolute Bioverfügbarkeit von 24.1 – 38.2 % für das (R)-Enantiomer, und 19.1 – 28.3 % für das (S)-Enantiomer von α -Liponsäure gezeigt. Überdies wurde eine relativ kurze Plasma-Halbwertszeit nach peroraler Verabreichung von weniger als zwei Stunden beobachtet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Pharmakokinetische Parameter von α -Liponsäure-Enantiomeren nach einfacher peroraler Gabe verschiedener Darreichungsformen (nach Hermann und Niebch, Lipoic Acid in Health and Disease, Marcel Dekker, New York 1997, S. 346)

200 mg (\pm)-Liponsäure		als Lösung, peroral		als 4x50 mg-Tabletten		als 200 mg-Tablette	
Enantiomer		R	S	R	S	R	S
F ⁽¹⁾ [%]	MW ⁽²⁾	38.2	28.3	25.9	20.9	24.1	19.1
	σ ⁽³⁾	± 15.2	± 14.4	± 17.1	± 16.6	± 12.7	± 12.8
C _{max} [$\mu\text{g ml}^{-1}$]	MW ⁽²⁾	2.24	1.32	0.60	0.38	0.49	0.31
	σ ⁽³⁾	± 1.21	± 0.69	± 0.41	± 0.28	± 0.27	± 0.16
t _{max} [h]	MW ⁽²⁾	0.21	0.21	0.70	0.70	0.90	0.90
	σ ⁽³⁾	± 0.07	± 0.07	± 0.41	± 0.41	± 0.74	± 0.74
t _{1/2} [h]	MW ⁽²⁾	0.24	0.15	0.71	0.82	0.33	0.33
	σ ⁽³⁾	± 0.29	± 0.08	± 0.68	± 0.99	± 0.20	± 0.24

(1) F: Bioverfügbarkeit (2) arithmetischer Mittelwert (3) Standardabweichung

Diese Nachteile von unbefriedigender Bioverfügbarkeit und geringer Plasmahalbwertszeit hat man deshalb versucht, mit Hilfe von so genannten Retardformen, die eine verzögerte Freisetzung gewährleisten sollen, zu überwinden.

So ist beispielsweise aus der DE-OS 44 13 350 eine feste, pelletförmige Retardform bekannt, die neben einer biologisch wirksamen Verbindung a) ("Wirkstoff") b) noch mindestens ein in Wasser und in gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Polymer, c) mindestens eine wasserunlösliche lipophile Komponente mit Weichmachereigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften, d) mindestens ein in Wasser oder gastrointestinalen Flüssigkeiten kolloidal lösliches, hochviskose Lösungen oder Gele bildendes oder mindestens quellbares natürliches oder halbsynthetisches hydrophiles Polymer ("Gelbildner") enthält, sowie fakultativ ein oder mehrere der üblichen Formulierungshilfsstoffe, wobei als Gelbildner wasserunlösliche Chitin-Derivate wie Chitosan genannt sind. Der Gelbildner soll daher insbesondere das Herausdiffundieren des Wirkstoffes aus dem Inneren der Pellets ermöglichen. Als ein möglicher Wirkstoff ist u. a. die Thioctsäure (α -Liponsäure) genannt.

Bei dieser sehr komplex zusammengesetzten Retardform handelt es sich um Pellets, die durch Schmelzextrusion bei Temperaturen zwischen 50 und 200 °C gewonnen werden, wobei der so genannte Heißabschlag bevorzugt wird.

5

Als nachteilig bei dieser Retardform muss - neben ihrer mehrkomponentigen Polymerzusammensetzung - vor allem im Hinblick auf die α -Liponsäure als Wirkstoff das Extrusionsverfahren angesehen werden:

- 10 α -Liponsäure ist eine bekanntermaßen wärmelabile Verbindung, weshalb sowohl die für den Extrusionsprozess vorgesehene Temperatur von 50 bis 200 °C als auch der ebenfalls bevorzugte Heißabschlag zwar weniger die verwendeten Polymere, sehr wohl aber den möglichen Wirkstoff α -Liponsäure negativ beeinflussen, weshalb gerade im Fall der α -Liponsäure
15 von einer gravierenden Wärmedestruktion auszugehen ist.

- Die Kombination eines hydrophilen und amidhaltigen Polymers mit einer endogenen Verbindung in einer medizinischen Zusammensetzung zur Ausbildung einer topischen Barriereformulierung ist aus der WO 98/26788
20 bekannt. Als geeignetes Polymer ist u. a. eines aus der Gruppe der nativen Chitosane oder kationische Derivate davon genannt. Das Polymer muss an eine anionische Scavenger-Substanz gebunden sein, u. a. in Form der genannten endogenen Verbindung, die zudem eine Amino- und/oder Thiofunktion aufweisen muss. Hauptanwendungszweck dieser Formulierung
25 sind Hauterkrankungen mit allergischem Hintergrund.

- Eine Formulierung zur kontrollierten Freisetzung von α -Liponsäure ist auch aus der WO 99/61004 bekannt, gemäß der eine therapeutisch wirksame Menge α -Liponsäure und ein bindendes Material so kombiniert werden, dass
30 die Liponsäure im Gastrointestinaltrakt vor einem chemischen Abbau geschützt und gleichzeitig die kontrollierte Freisetzung der Liponsäure gewährleistet wird. Als bindendes Material wird eine wässrige Lösung des

Celluloseacetatphthalates und mikrokristalline Cellulose verwendet. In den dazu angeführten Beispielen wird zwar die antidiabetische Wirkung dieser Formulierung über den gemessenen Blutglucosespiegel aufgezeigt, die behauptete Retardwirkung auf die α -Liponsäure ist allerdings nicht belegt.

5

Aus dem bekannten Stand der Technik heraus und insbesondere auf Grund der damit verbundenen Nachteile hat sich somit für die vorliegende Erfindung die Aufgabe gestellt, eine α -Liponsäure(-Derivate) enthaltende Retardform zu entwickeln, die eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit der α -Liponsäure und/oder deren geeigneter Derivate ermöglicht und die einen über mehrere Stunden konstant bleibenden α -Liponsäure-Plasmaspiegel gewährleistet, um so den therapeutischen Effekt von α -Liponsäure (-Derivaten) deutlich verbessern zu können. Mit der neuen Retardform sollte außerdem einerseits die Resorption von α -Liponsäure oder deren geeigneter Derivate davon z.B. aus dem Gastrointestinal-(GI)-Trakt verbessert sowie andererseits eine kontrollierte Wirkstofffreigabe über etwa acht Stunden hinaus gewährleistet werden.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer Retardform, die (a) ein oder mehrere kationogene Polymere, (b) α -Liponsäure oder/und mindestens eines ihrer Derivate und (c) mindestens eine von (b) verschiedenen Säure enthält, wobei als Komponenten (a) und (b) günstigerweise physiologisch und pharmakologisch verträgliche Substanzen eingesetzt werden. Der pH-Wert der Gesamtformulierung beträgt vorzugsweise 3,0 bis 8,5, besonders bevorzugt 4,0 bis 7,0. Überraschend wurde gefunden, dass neben der gewünschten kontrollierten Wirkstofffreigabe für mehr als acht Stunden und der verlängerten GI-Transitzeit auch eine beschleunigte Penetration der Inhaltsstoffe stattfindet. Völlig unerwartet aber ist mit der erfindungsgemäßen Retardform eine zum Teil drastisch erhöhte Bioverfügbarkeit von α -Liponsäure und deren Derivate verbunden.

30

Die vorliegende Erfindung stellt somit eine Darreichungsform dar, mit der durch Kombination eines anionogenen Wirkstoffes wie α -Liponsäure mit einer speziellen kationogenen Trägermatrix Formulierungen zur Verfügung gestellt werden, die auf Grund von überwiegend ionischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Hauptkomponenten den Wirkstoff mit zeitlicher Verzögerung freigeben.

Für die erfindungsgemäßen Retardformen haben sich insbesondere sowohl racemische als auch enantiomerenreine R-(+)- α -Liponsäure oder S-(-)- α -Liponsäure bzw. beliebige Mischungen davon bewährt. Ebenso möglich ist es, racemische Dihydroliponsäure (6,8-Dimercaptooctansäure) oder enantiomerenreine S-(+)-Dihydroliponsäure oder R-(-)-Dihydroliponsäure bzw. beliebige Mischungen davon einzusetzen. Beispiele für weitere Liponsäurederivate sind die (auch unter dem Namen " β -Liponsäure" literaturbekannten) Sulfoxide 1,2-Dithiolan-1-oxid-3-valeriansäure und 1,2-Dithiolan-2-oxid-3-valeriansäure, jeweils in enantiomerenreiner Form oder in Form beliebiger Mischungen oder Racemate einzelner oder sämtlicher Regioisomere und/oder Diastereomere. Desweiteren ist auch racemisches Liponsäureamid (Thiooctsäureamid) oder enantiomerenreines S-Liponsäureamid oder R-Liponsäureamid bzw. beliebige Mischungen davon geeignet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure ganz oder teilweise in Form ihrer Salze als anionogene Komponente gemeinsam mit einem kationogenen Polymeren und der Säurekomponente (c) eingesetzt. So sind Salze besonders geeignet, die Kationen aus der Reihe der Alkali- (wie z.B. Natrium oder Kalium) oder Erdalkalimetalle (wie z.B. Calcium oder Magnesium) enthalten. Es kann jedoch auch ohne weiteres auf andere Salze der α -Liponsäure zurückgegriffen werden, wobei dann deren Kationen insbesondere aus der Reihe Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen stammen.

- 7 -

Auch α -Liponsäure-Salze, die organische Kationen und hier vorzugsweise offenkettige oder cyclische Ammoniumverbindungen, wie Benzylammonium, Diisopropylammonium, Triethylammonium oder Cyclohexylammonium, sowie komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen wie z.B. Eisen (III), Chrom(III) oder Cobalt(II) und neutralen, kationischen oder anionischen Liganden wie z.B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano oder Nitroso, oder Oxokationen, wie Oxovanadium(V) (VO_2^+) oder Oxovanadium(IV) (VO^{2+})) enthalten, sind für die Retardformen gemäß vorliegender Erfindung bestens geeignet.

Die bereits erwähnten ionischen Wechselwirkungen zwischen dem kationogenen Polymeren (a) und der α -Liponsäure bzw. deren Derivaten mit anionogenem Charakter auf der einen Seite sowie der Säure-Komponente (c) auf der anderen Seite werden erfindungsgemäß vorzugsweise durch die Verwendung des Polymers Chitosan (Poly-D-Glucosamin) oder eines Chitosan-Salzes (wie z. B. Chitosan-Hydrochlorid, -Acetat oder -Glutamat), oder durch die Verwendung von Poly-L-Lysin, basischen Lektinen (Glycoproteinen, z. B. aus Extrakten wie Phytohämagglutininen), oder anderen basischen Polypeptiden, Polysacchariden (wie z. B. Hexosaminzucker) oder Biopolymeren pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Ursprungs sowie beliebigen Mischungen daraus erzielt. Dabei lässt sich dieser Mechanismus einer retardierenden Wirkstoff-Adhäsion auf Basis von ionischen, dipolaren sowie anderen intermolekularen Wechselwirkungen prinzipiell wie in Abbildung 1 gezeigt, darstellen und erklären.

Das als kationogenes Polymer bevorzugte Chitosan kann durch chemische Umwandlung (Deacetylierung) aus Chitin (Poly-N-Acetyl-D-Glucosamin) gewonnen werden. Zu den natürlichen Quellen von Chitosan gehören Krill sowie die Schalen von Krabben, Langusten, Hummer und anderen Vertreter der Crustaceen. Hochmolekulares Chitosan mit einer Molmasse von 500.000 bis 600.000 Dalton und einem Deacetylierungsgrad von 80 – 95

- 8 -

% ist besonders geeignet für den Einsatz in kosmetischen Formulierungen sowie in Nahrungsergänzungsmitteln.

Der Einsatz von Chitosan als Pharmazeutikum beispielsweise als
5 Antikrebsmittel, zur Wundheilung, bei Arthritis sowie bei gastrointestinalen Erkrankungen und als Saatgutschutz in der Landwirtschaft ist bekannt.

Der Gehalt an α -Liponsäure-Komponente (b) in der Retardform kann in
weiten Grenzen variiert werden. Es hat sich jedoch als besonders vorteilhaft
10 erwiesen, den Gewichtsanteil der α -Liponsäure-Komponente bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardform zwischen 0,1 und 99 %, insbesondere zwischen 20 und 90 %, einzustellen. Analog dazu sollte der Gewichtsanteil an kationogenen Polymeren vorzugsweise zwischen 0,1 und 90 % und insbesondere zwischen 5 und 50 % eingestellt werden.

Auch die Anteile der Säurekomponente (c) können breit streuen: So sind
gemäß Erfindung vorzugsweise Anteile von 0,001 bis 80 Gew.-%
vorgesehen, wobei allerdings Anteile von 0,1 bis 50 Gew.-% und besonders
15 Anteile von 0,1 bis 25 Gew.-% zu bevorzugen sind.

Dieses breite Anteilsspektrum hängt nicht zuletzt mit der Vielzahl an
möglichen Säuren zusammen, die gemäß vorliegender Erfindung als
Komponente (c) in Frage kommen: So können organische oder anorganische
Brönstedsäuren, wie z. B. Essigsäure, Salzsäure und Glutaminsäure, ebenso
20 eingesetzt werden wie organische oder anorganische Lewissäuren, aus deren Reihe sich vor allem Kohlendioxid, Ca^{2+} und Fe^{2+} besonders eignen.

In Frage kommen aber auch komplexe Säuren, insbesondere
Hexaaquoaluminium-(III) $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}]$ oder Hexacyano-eisen-(II)-säure
30 $[\text{H}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6)]$, aber auch polymere Säuren, von denen Polyphosphorsäure (PPA), eine Isopolysäure, wie z. B. Heptamolybdänsäure ($\text{H}_6\text{M}_7\text{O}_{24}$), oder

- 9 -

eine Heteropolysäure, wie z. B. Dodecawolframphosphorsäure ($H_3[PW_{12}O_{40}]$), besonders zu bevorzugen sind.

Schließlich ist es in diesem Zusammenhang auch möglich, beliebige
5 Mischungen der einzelnen Säureformen untereinander aber auch zwischen den einzelnen Säureformen heranzuziehen.

Im Rahmen der Erfindung ist auch der Einsatz üblicher Formulierungs-
Hilfsmittel vorgesehen, die dann allerdings nur als zusätzliche fakultative
10 Komponente anzusehen sind. In Frage kommen hierbei insbesondere Füllstoffe, Schmiermittel, Fließhilfsmittel, Formentrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Bindemittel, Sprengmittel, Netzmittel, Fließmittel oder Gegenklebemittel.

15 Aus dem breiten Spektrum der möglichen geeigneten Formulierungs-
Hilfsmittel kommen als Füllstoffe Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium oder Titan, mikrokristalline Cellulose und Cellulosepulver, Stärken und deren Derivate (beispielsweise Maltodextrine), Lactose, Mannit und Calciumdiphosphat, als Schmiermittel Stearate von Aluminium und Calcium,
20 Talkum oder Silicone, als Fließhilfsmittel Magnesiumstearat, kolloidales Siliciumdioxid, Talkum oder Aerosil, als Weichmacher niedermolekulare Polyalkylenoxide, niedermolekulare organische Weichmacher wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerin-Monoacetat, -Diacetat oder -Triacetat, Propylenglycol, Sorbit oder Na-Diethylsulfonsuccinat, als Farbstoffe
25 Azofarbstoffe, (an-)organische Pigmente oder natürliche Farbmittel, oder sonstige übliche Hilfsstoffe wie Zucker(-alkohole), Polymere, Phosphate und Tenside in Frage, die im Bedarfsfall jeweils bevorzugt in Konzentrationen zwischen 0,02 und 50 Gew.-% bezüglich des Gesamtgewichts der Retardform enthalten sein sollten.

- 10 -

Schließlich sieht die vorliegende Erfindung neben speziellen Retardzusammensetzungen auch bevorzugte Retardformen vor, die nach einem bestimmten Verfahren hergestellt werden:

- 5 Für die erfindungsgemäße Retardform kann beispielsweise kommerziell verfügbares Chitosan, wie es üblicherweise aus Krabbenschalen gewonnen wird, zunächst in saurer wäßriger Lösung gequollen und anschließend mit kristalliner α -Liponsäure homogenisiert und nach Zusatz der Säure feuchtgranuliert werden. Aus dem getrockneten Granulat werden dann
- 10 Tabletten nach konventionellen Methoden gepresst. Der Gewichtsanteil von α -Liponsäure in derartigen Tabletten kann dabei über 75% betragen.

Vorzuziehen ist hierbei allerdings gemäß Erfindung eine Vorgehensweise, bei der

- 15 1) die Komponente (a) mit der Komponente (c) vorzugsweise im Gewichtsverhältnis 1 : 2 bis 1 : 4 versetzt wird, dann diese Mischung mit Wasser versetzt wird und die entstandene Mischung, z.B. als Lösung mit der α -Liponsäure-Komponente (b) im bevorzugten Gewichtsverhältnis Mischung: Komponente (b) 1 : 0,3 – 0,003
- 20 homogenisiert wird,
- 2) das Homogenat aus 1) einer Feuchtgranulation unterzogen wird und die Granulate vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 5 und 50 °C, besonders bevorzugt zwischen 25 und 40 °C getrocknet werden, sowie
- 25 3) die Trockengranulate tablettiert werden.

Die mit Chitosan oder einem gemäß Erfindung anderen geeigneten kationogenen Polymer sowie der Säure-Komponente (c) homogenisierte, feuchtgranulierte und tablettierte α -Liponsäure bzw. deren Derivate können

30 aber auch mittels eines beliebigen anderen Verfahrens hergestellt werden. Es spielt hierbei nämlich vorrangig keine Rolle, ob die α -Liponsäure

(-Derivate) beispielsweise durch Umkristallisation mit einem organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch hergestellt wurden oder ob die rohe α -Liponsäure ohne jegliches organisches Lösemittel eingesetzt wird.

5 Auf Grund der günstigen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Retardform wird deren Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel genauso vorzugsweise beansprucht wie die Verwendung als Arzneimittel und/oder Kosmetikum, wobei die Retardform für perorale, dermale, parenterale, rektale, vaginale oder lokale (topische) Applikationen eingesetzt werden
10 kann.

Außerdem ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorgesehen, die beanspruchte Retardform als Gele, halbfeste Darreichungsformen oder feste Lösungen zu verwenden oder auch als Grundlage zur Herstellung von Gelen,
15 festen Lösungen und insbesondere halbfesten Darreichungsformen.

Die nachfolgenden Abbildungen und Beispiele belegen die Vorteile der erfindungsgemäßen Retardform. Es zeigen

20 Abb. 1 Wechselwirkungen zwischen kationogenem Chitosan (als Beispiel für Komponente a)), anionogener α -Liponsäure (Komponente b)) sowie einer weiteren Säure-Komponente (c) (als Anion A^{\ominus} dargestellt);

25 Abb. 2 den Vergleich des Einflusses von Chitosan und Essigsäure auf die Retardierung von α -Liponsäure (die Diffusionsstudien der α -Liponsäure wurden ohne Chitosan, mit Chitosan, mit Chitosan-1/4-Acetat, mit Chitosan-1/2-Acetat und mit Chitosan-1/1-Acetat durchgeführt. Die angegebenen Werte
30 sind Mittelwerte (\pm SD), mindestens dreier Einzelversuche und

Abb. 3 das Freisetzungsprofil von α -Liponsäure-Chitosan-Tabletten
(α -Liponsäure-Anteil > 75%)

Beispiele

5

1. Diffusionsstudie

Um über einen Zeitraum von 24 Stunden die verzögerte Freisetzung von α -Liponsäure aus der Darreichungsform zu gewährleisten, wurde Chitosan als polymere Wirkstoffträgermatrix eingesetzt. Auf Grund ionischer Wechselwirkungen dieses kationogenen Polymeren mit dem anionogenen Wirkstoff α -Liponsäure wird diese kontinuierlich freigesetzt. Bei der vorliegenden Diffusionsstudie wurde der Einfluss von Chitosan auf das Diffusionsverhalten von α -Liponsäure untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Fig. 2 dargestellt und veranschaulichen den starken Einfluss des kationogenen Polymeren auf das Diffusionsverhalten des Wirkstoffes. Während ohne Chitosan das Konzentrationsgleichgewicht der α -Liponsäure innerhalb und außerhalb des Dialysegefäßes innerhalb von ca. 5 Stunden erreicht werden konnte, wurden lediglich 63,8 % \pm 4,3 % dieses Gleichgewichts in Gegenwart des kationogenen Polymers Chitosan erreicht. Auf der einen Seite kann Chitosan in wässrigen Lösungen nur in ionischer Form hydriert werden, auf der anderen Seite haben vorangehende Studien eindeutig gezeigt, dass α -Liponsäure als Gegenion zu hydrophob ist, um ein ausreichendes Quellen des Polymers zu bewirken. Wie die vorliegende Diffusionsstudie zeigt, ist die Zugabe einer eher polaren Säure zusätzlich zum Wirkstoff notwendig, um die Hydratation des Polymeren zu gewährleisten.

Auf Grund ihres vergleichsweise hohen pKa-Wertes von ca. 4,76, der eine ionische Bindung des Wirkstoffes zulässt, keine toxischen Risiken aufwirft und eine exzellente Hydratation des Chitosan gewährleistet, wurde Essigsäure ausgewählt.

Wie die Ergebnisse der Diffusionsstudie zeigen, bewirken schon geringe Konzentrationen an Essigsäure einen gesteigerten Retardeinfluss des Chitosan auf den Wirkstoff α -Liponsäure: Allein die Belegung jeder vierten Aminogruppe des Chitosans mit Essigsäure (Chitosan-1/4-Acetat) führte zu einer signifikanten Verringerung der Freisetzungsrates von α -Liponsäure aus dem Polymeren. Ein Grund für diese Beobachtung kann darin gesehen werden, dass im Chitosan freie primäre Aminogruppen zunehmen, die für den Wirkstoff zugänglich sind, was auf den höheren Hydratationsgrad, verursacht durch die Essigsäure, zurückgeführt werden kann.

Sobald eine Essigsäure-Konzentration erreicht wird, die sämtliche primären Aminogruppen des Polymers für den Wirkstoff zugänglich machen, kann der Retard-Effekt des Polymeren nicht mehr gesteigert werden.

Andererseits scheint die weitere Zugabe von Essigsäure den Retard-Effekt zu verringern, da dieser bei einem Verhältnis Chitosan/Acetat = 1 : 1 mit $39,8 \pm 0,9 \%$ innerhalb von 5 Stunden signifikant geringer war als bei einem Verhältnis Chitosan zu Acetat = 1 : 2 ($31,4 \pm 2,8 \%$).

Diese Beobachtung kann mit einem Konkurrenzverhalten des Wirkstoffes α -Liponsäure und der Essigsäure um die frei zugänglichen Aminogruppen des Polymers erklärt werden. Schließlich ist zu beachten, dass mit zunehmender Essigsäurezugabe auch größere Mengen des Wirkstoffes vom Polymer entfernt werden.

2. Freisetzungsstudie

Untersuchungen zum Freisetzungsprofil der Tabletten wurden nach international anerkannten Vorschriften durchgeführt, wie sie beispielsweise im Europäischen Arzneibuch zu finden sind.

Beispiel 1

5 g Chitosan aus Krabbenschalen mit einem Deacetylierungsgrad von über 85% wurden in 10 ml Eisessig und 65 ml demineralisiertem Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur gequollen. Dieser Ansatz wurde in der Folge mit 24 g α -Liponsäure homogenisiert und feuchtgranuliert. Anschließend wurden aus dem bei 40°C getrockneten Granulat Tabletten von 10 mm Durchmesser und 400 mg Gewicht gepresst (Korsch, Typ EKO-DMS, Berlin, Deutschland). Der Anteil an α -Liponsäure in diesen Tabletten betrug über 75% (m/m).

Beispiel 2

50 g Chitosan aus Krabbenschalen mit einem Deacetylierungsgrad von über 85% wurden in 100 ml Eisessig und 750 ml demineralisiertem Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur gequollen. Dieser Ansatz wurde in der Folge mit 50 g α -Liponsäure homogenisiert und feuchtgranuliert. Anschließend wurden aus dem bei 40°C getrockneten Granulat Tabletten von 10 mm Durchmesser und 400 mg Gewicht gepresst (Korsch, Typ EKO-DMS, Berlin, Deutschland). Der Anteil an α -Liponsäure in diesen Tabletten betrug dabei etwa 50% (m/m).

Versuchsergebnis

Freisetzungsversuche mit diesen Tabletten zeigten eine starke Retardierung durch den kombinierten Einsatz von α -Liponsäure mit Chitosan. Das Dissolutionsprofil der α -Liponsäure-Chitosan-Tabletten (400 mg) in 600 ml demineralisiertem Wasser bei 37 °C ist in Abb. 3 dargestellt. Die gezeigten Werte sind Mittelwerte aus drei Freisetzungsstudien mit der entsprechenden Standardabweichung. Innerhalb der ersten 8 Stunden entspricht diese Freisetzung annähernd einer der 0. Ordnung. Die gezeigte Retardierung, bei der nach 22 Stunden erst 80% an α -Liponsäure freigesetzt werden, wurde

- 15 -

gewählt, da zum einen diese Freisetzung in vivo durch eine hohe Elektrolytkonzentration beschleunigt wird und zum anderen eine Teilresorption von α -Liponsäure selbst noch im Kolon erfolgt.

Ansprüche

1. Retardform, enthaltend

5

- (a) ein oder mehrere kationogene Polymere,
- (b) α -Liponsäure oder/und ein Derivat davon und
- (c) mindestens eine von (b) verschiedene Säure.

- 10 2. Retardform nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,

dass die Komponente (b) eine racemische α -Liponsäure, eine enantiomerenreine R-(+)- oder S-(-)- α -Liponsäure oder Mischungen daraus enthält.

15

3. Retardform nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,

dass die Komponente (b) eine racemische Dihydroliponsäure, eine enantiomerenreine (+)-Dihydroliponsäure oder (-)-Dihydroliponsäure oder Mischungen daraus enthält.

20

4. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,

dass die α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure ganz oder teilweise in Form ihrer Salze vorliegt.

25

5. Retardform nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,

dass die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure Kationen aus der Gruppe der Alkali- oder Erdalkalimetalle enthalten.

30

- 17 -

6. Retardform nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure Kationen aus
der Gruppe Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen
enthalten.
7. Retardform nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure organische
Kationen, insbesondere offenkettige oder cyclische,
Ammoniumverbindungen wie Benzylammonium,
Diisopropylammonium, Triethylammonium, Cyclohexylammonium,
komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen wie z. B.
Eisen(III), Chrom(III) oder Cobalt(II) und neutralen, kationischen oder
anionischen Liganden wie z. B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano
oder Nitroso, oder Oxokationen wie Oxovanadium(V) (VO_2^+) oder
Oxovanadium (IV) (VO^{2+}) enthalten.
8. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Komponente (a) ein kationogenes Polymer, ausgewählt aus
Chitosan (Poly-D-Glucosamin) oder Chitosan-Salzen (wie z. B.
Chitosan-Hydrochlorid, -Acetat, -Glutamat), Poly-L-Lysin, basischen
Lektinen (Glycoproteine, z. B. aus Extrakten wie
Phytohämagglutininen), oder anderen basischen Polypeptiden,
Polysacchariden (wie z. B. Hexosaminzucker) oder Biopolymeren
pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Ursprungs sowie
beliebigen Mischungen daraus enthält.

9. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Anteil an kationogenem Polymer 0,1 bis 90 Gew.-%,
insbesondere 5 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht der
Komponenten (a), (b) und (c) der Retardform beträgt.
10. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die α -Liponsäure-Komponente in Anteilen von 0,1 bis 99 Gew.-%,
insbesondere in Anteilen von 20 bis 90 Gew.-%, jeweils bezogen
auf das Gewicht der Komponenten (a), (b) und (c) der Retardform
vorliegt.
11. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Säure-Komponente (c) eine organische oder anorganische
Brønstedt-Säure, insbesondere Essigsäure, Salzsäure oder
Glutaminsäure enthält.
12. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Säure-Komponente (c) eine organische oder anorganische
Lewis-Säure, insbesondere Kohlendioxid, Ca^{2+} oder Fe^{2+} enthält.
13. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Säure-Komponente (c) eine komplexe Säure, insbesondere
Hexaaquoaluminium-(III)[$\{\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}\}$] oder Hexacyano-eisen-(II)-säure
[$\text{H}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6)$] enthält.

14. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Säure-Komponente (c) eine polymere Säure, insbesondere
Polyphosphorsäure (PPA), eine Isopolysäure wie z. B.
5 Heptamolybdänsäure ($H_6M_7O_{24}$), oder eine Heteropolysäure wie z. B.
Dodecawolframphosphorsäure ($H_3[PW_{12}O_{40}]$) enthält.
15. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Säure-Komponente (c) in Anteilen von 0,001 bis 80 Gew.-
%, insbesondere in Anteilen von 0,1 bis 50 Gew.-% und besonders
bevorzugt in Anteilen von 1,0 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf
das Gewicht der Komponenten (a), (b) und (c) der Retardform
vorliegt.
- 15 16. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie zusätzlich Formulierungs-Hilfsmittel wie Füllstoffe,
Schmiermittel, Fließhilfsmittel, Formentrennmittel, Weichmacher,
20 Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Bindemittel,
Sprengmittel, Netzmittel, Fließmittel oder Gegenklebemittel enthält.
17. Retardform nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass sie als Füllstoffe anorganische Füllstoffe wie z. B. Oxide von
Magnesium, Aluminium, Silizium oder Titan, mikrokristalline Cellulose
und Cellulosepulver, Stärken und deren Derivate (beispielsweise
Maltodextrine), Lactose, Mannit und Calciumdiphosphat, als
Schmiermittel Stearate von Aluminium und Calcium, Talkum oder
30 Silicone, als Fließhilfsmittel Magnesiumstearat, kolloidales
Siliciumdioxid, Talkum oder Aerosil, als Weichmacher
niedermolekulare Polyalkylenoxide, niedermolekulare organische

- 20 -

Weichmacher wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerin-Monoacetat, -Diacetat oder -Triacetat, Propylenglycol, Sorbit oder Na-Diethylsulfonsuccinat, als Farbstoffe Azofarbstoffe, (an-)organische Pigmente oder natürliche Farbmittel, oder sonstige übliche Hilfsstoffe wie Zucker(-alkohole), Polymere, Phosphate und Tenside, bevorzugt in jeweiligen Anteilen zwischen 0,02 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht enthält.

18. Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 17,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie erhältlich ist, indem

- 1) die Komponente (a) mit der Komponente (c) vorzugsweise im Gewichtsverhältnis 1 : 2 bis 1 : 4 versetzt wird, dann diese Mischung mit Wasser versetzt wird und die entstandene Mischung mit der α -Liponsäure-Komponente (b) im bevorzugten Gewichtsverhältnis Mischung : Komponente (b) 1 : 0,3 – 0,003 homogenisiert wird,
- 2) das Homogenat aus 1) einer Feuchtgranulation unterzogen wird und die Granulate bei Temperaturen zwischen 5 und 50 °C, vorzugsweise zwischen 25 und 40 °C getrocknet werden, sowie
- 3) die Trockengranulate tablettiert werden.

19. Verwendung der Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Nahrungsergänzungsmittels.

20. Verwendung der Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels.

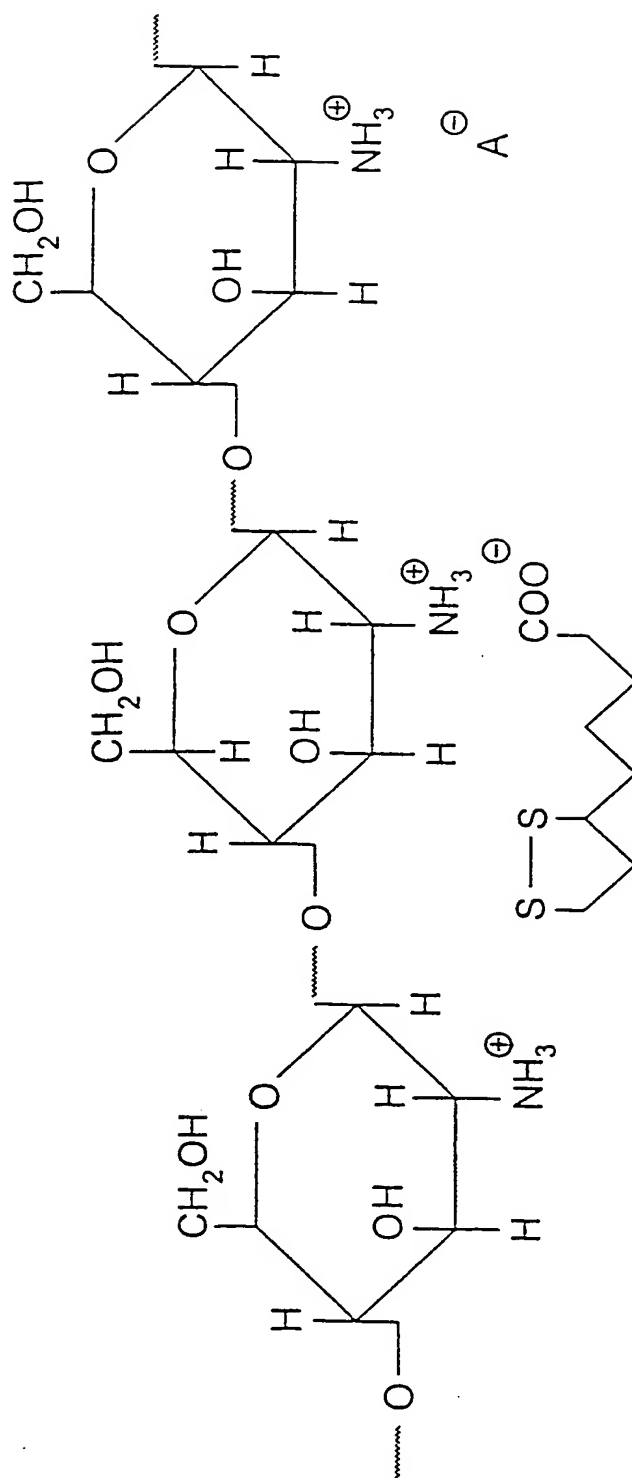
21. Verwendung der Retardform nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Kosmetikums.

- 21 -

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 21 für perorale, dermale, parenterale, rektale, vaginale oder lokale (topische) Applikationen.
- 5 23. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 22 als Gele, halbfeste Darreichungsformen oder feste Lösungen oder als Grundlage zu deren Herstellung.
- 10 24. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 23 zur Verbesserung der Resorption von α -Liponsäure und Derivaten davon.
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 24 zur Verlängerung der kontrollierten Wirkstoffabgabe auf eine Zeitdauer von über etwa 8 Stunden.
- 15 26. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 25 zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von α -Liponsäure oder/und deren Derivaten.

Fig. 1

5



- 2/3 -

Fig. 2

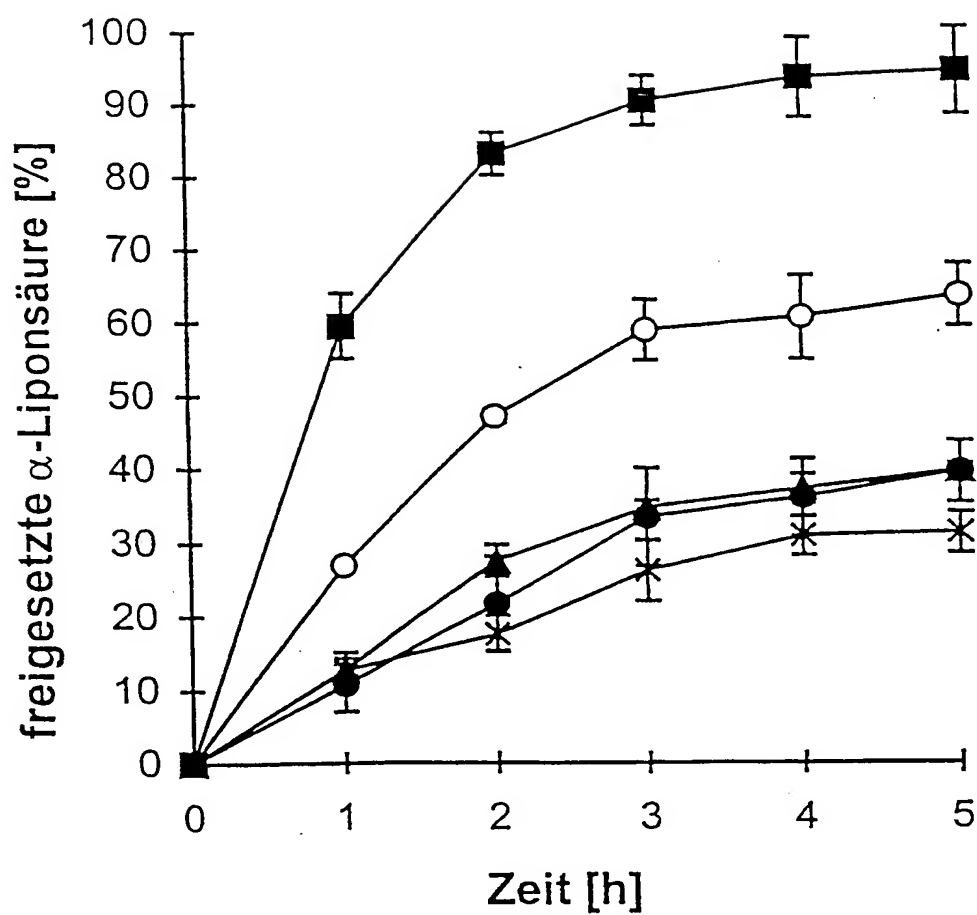
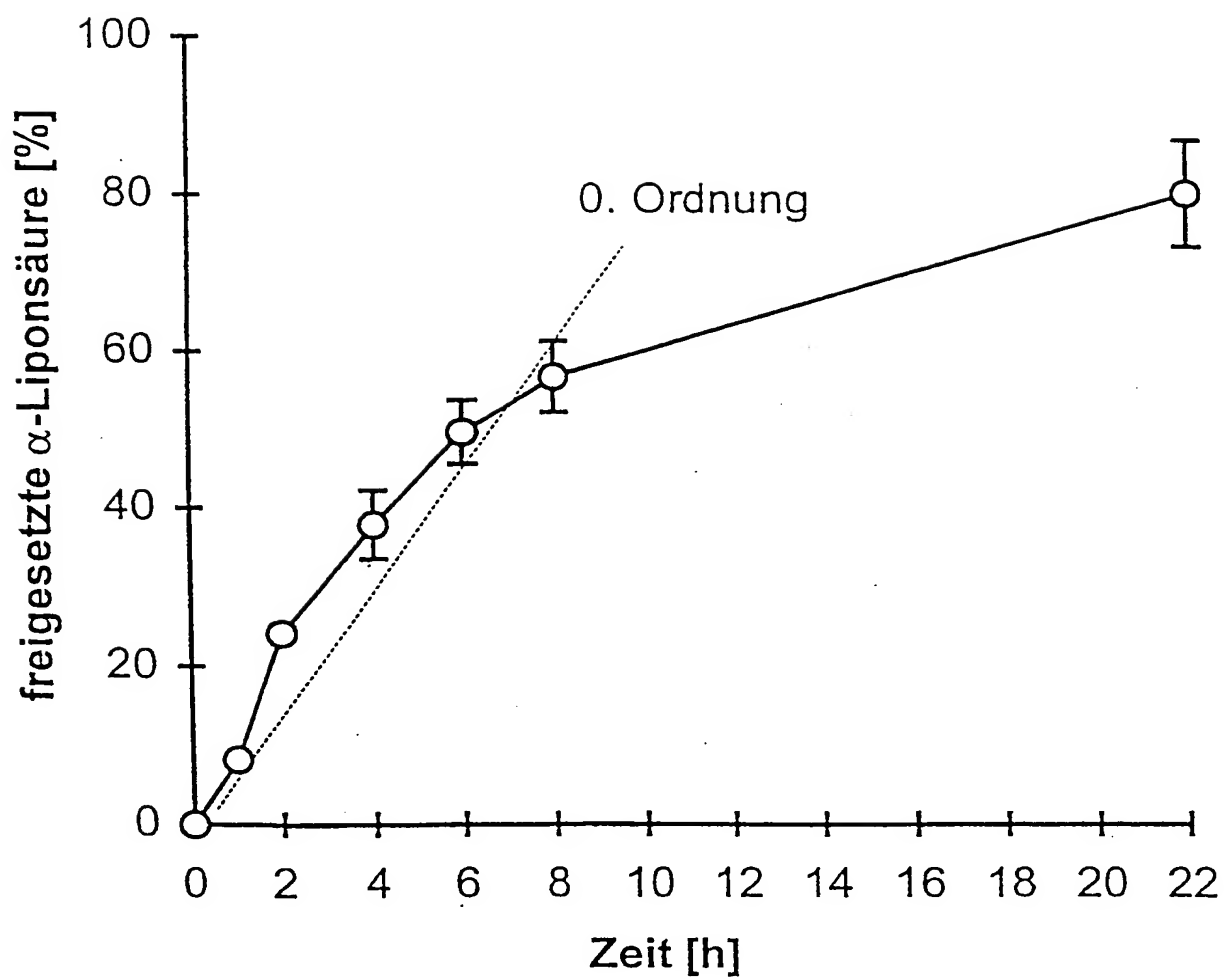


Fig 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/00/09585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/385 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 427 246 A (ASTA PHARMA) 15 May 1991 (1991-05-15) the whole document ---	1-26
A	EP 0 702 953 A (ASTA MEDICA) 27 March 1996 (1996-03-27) the whole document ---	1-26
A	EP 0 560 092 A (ASTA MEDICA) 15 September 1993 (1993-09-15) the whole document ----	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2001

Date of mailing of the international search report

09/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/0/09585

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 427246	A	15-05-1991	
		AT 126053 T	15-08-1995
		BE 1003834 A	23-06-1992
		BE 1005018 A	23-03-1993
		CA 2029599 A,C	10-05-1991
		CH 684054 A	15-07-1994
		DE 4035456 A	16-05-1991
		DE 9017987 U	09-12-1993
		DE 59009497 D	14-09-1995
		DK 267790 A	10-05-1991
		DK 427246 T	27-11-1995
		ES 2029769 A	01-09-1992
		ES 2076279 T	01-11-1995
		FR 2653997 A	10-05-1991
		GB 2239797 A,B	17-07-1991
		GR 1001503 B	28-02-1994
		GR 3017695 T	31-01-1996
		IT 1246328 B	17-11-1994
		JP 3188021 A	16-08-1991
		LU 87834 A	07-05-1991
		NL 9002438 A	03-06-1991
		PT 95827 A,B	13-09-1991
		SE 508601 C	19-10-1998
		SE 9003564 A	07-06-1991
		US 5334612 A	02-08-1994
		GR 90100796 A,B	17-04-1992
EP 702953	A	27-03-1996	
		DE 4433764 A	28-03-1996
		AT 189387 T	15-02-2000
		CA 2158630 A	23-03-1996
		DE 59507727 D	09-03-2000
		DK 702953 T	26-06-2000
		EP 0947194 A	06-10-1999
		ES 2144077 T	01-06-2000
		GR 3033191 T	31-08-2000
		HU 75248 A	28-05-1997
		JP 8104629 A	23-04-1996
		PT 702953 T	31-07-2000
		US 5990152 A	23-11-1999
EP 560092	A	15-09-1993	
		AT 160696 T	15-12-1997
		CA 2091370 A	12-09-1993
		DE 4305079 A	23-09-1993
		DE 9321574 U	29-06-2000
		DE 59307753 D	15-01-1998
		DK 560092 T	10-08-1998
		ES 2111659 T	16-03-1998
		GR 3025936 T	30-04-1998
		HU 65527 A,B	28-06-1994
		JP 6016543 A	25-01-1994
		MX 9301311 A	01-09-1993
		US 5376382 A	27-12-1994
		US 5503845 A	02-04-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/80/09585

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/385 A61K9/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 427 246 A (ASTA PHARMA) 15. Mai 1991 (1991-05-15) das ganze Dokument ---	1-26
A	EP 0 702 953 A (ASTA MEDICA) 27. März 1996 (1996-03-27) das ganze Dokument ---	1-26
A	EP 0 560 092 A (ASTA MEDICA) 15. September 1993 (1993-09-15) das ganze Dokument -----	1-26

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/02/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung .., die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/00/09585

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 427246 A	15-05-1991	AT 126053 T	15-08-1995
		BE 1003834 A	23-06-1992
		BE 1005018 A	23-03-1993
		CA 2029599 A,C	10-05-1991
		CH 684054 A	15-07-1994
		DE 4035456 A	16-05-1991
		DE 9017987 U	09-12-1993
		DE 59009497 D	14-09-1995
		DK 267790 A	10-05-1991
		DK 427246 T	27-11-1995
		ES 2029769 A	01-09-1992
		ES 2076279 T	01-11-1995
		FR 2653997 A	10-05-1991
		GB 2239797 A,B	17-07-1991
		GR 1001503 B	28-02-1994
		GR 3017695 T	31-01-1996
		IT 1246328 B	17-11-1994
		JP 3188021 A	16-08-1991
		LU 87834 A	07-05-1991
		NL 9002438 A	03-06-1991
		PT 95827 A,B	13-09-1991
		SE 508601 C	19-10-1998
		SE 9003564 A	07-06-1991
		US 5334612 A	02-08-1994
		GR 90100796 A,B	17-04-1992
EP 702953 A	27-03-1996	DE 4433764 A	28-03-1996
		AT 189387 T	15-02-2000
		CA 2158630 A	23-03-1996
		DE 59507727 D	09-03-2000
		DK 702953 T	26-06-2000
		EP 0947194 A	06-10-1999
		ES 2144077 T	01-06-2000
		GR 3033191 T	31-08-2000
		HU 75248 A	28-05-1997
		JP 8104629 A	23-04-1996
		PT 702953 T	31-07-2000
		US 5990152 A	23-11-1999
EP 560092 A	15-09-1993	AT 160696 T	15-12-1997
		CA 2091370 A	12-09-1993
		DE 4305079 A	23-09-1993
		DE 9321574 U	29-06-2000
		DE 59307753 D	15-01-1998
		DK 560092 T	10-08-1998
		ES 2111659 T	16-03-1998
		GR 3025936 T	30-04-1998
		HU 65527 A,B	28-06-1994
		JP 6016543 A	25-01-1994
		MX 9301311 A	01-09-1993
		US 5376382 A	27-12-1994
		US 5503845 A	02-04-1996

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Weickmann & Weickmann
E 11. JAN. 2002
Frist:
Patentanwälte

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

WEICKMANN, H.
Kopernikusstrasse 9
81679 München
ALLEMAGNE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

→ 6060

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 10.01.2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
23316P WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/09585

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
29/09/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
01/10/1999

Anmelder
SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Hundt, D

Tel. +49 89 2399-8042 8031



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 23316P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09585	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/10/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/385		
Anmelder SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Houyvet, C Tel. Nr. +49 89 2399 7506 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10,13-15 ursprüngliche Fassung

11,12 eingegangen am 16/11/2001 mit Schreiben vom 16/11/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-21,24-26 ursprüngliche Fassung

22,23 eingegangen am 16/11/2001 mit Schreiben vom 16/11/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09585

- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-26
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-26
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-26
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V :

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen :

D1 : EP-A-0 702 953

D2 : EP-A-0 560 092

V.2. Die vorliegende Anmeldung beschreibt eine Retardform, die α -Liponsäure (d.h. Thioctsäure), oder/und ein Derivat davon, ein oder mehrere kationogene Polymere (bevorzugt Chitosan) und mindestens eine von diesen Polymeren verschiedene Säure (bevorzugt Essigsäure) enthält. Die Liponsäure kann ganz oder teilweise in Form ihrer Salze vorliegen und diese Retardform ist zur Herstellung eines Arzneimittels, Nahrungsergänzungsmittels oder Kosmetikums beschrieben.

V.2.1.

D1 beschreibt Darreichungsformen, die Salze von Thioctsäure mit verbesserter Freisetzung und Bioverfügbarkeit enthalten und ihren Verwendung als Arzneimittel oder Lebensmittelzusatzstoff (vgl. Seite 2, Zeile 10-11 und Seite 3, Zeile 59).

D2 beschreibt eine Arzneimittelformulierung, die Thioctsäure und Polysaccharide als Bindemittel enthält (vgl. Spalte 1, Zeile 1-6 und Spalte 3, Zeile 53).

Jedoch ist keine Thioctsäure-Retardform in D1 und D2 beschrieben. Daher, sind die Ansprüche 1-26 neu in Hinblick auf D1-D2 (Artikel 33(2) PCT).

V.2.2.

D2, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart eine Arzneimittelformulierung, die Thioctsäure und Polysaccharide enthält, von der sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, daß die Formulierung eine Säure enthält und daß sie in Retardform formuliert ist.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, Thioctsäure enthaltende Arzneimittel bereit zu stellen, die eine erhöhte Bioverfügbarkeit besitzen.

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung beinhaltet

eine α -Liponsäure-Polymere-Säure enthaltende Retardform, die eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit, der Resorption und eine Verlängerung der kontrollierten Wirkstoffabgabe über etwa acht Stunden ermöglicht, um den therapeutischen Effekt von α -Liponsäure verbessern zu können. Dieser Retardeffekt ist in keinem der Dokumente D1-D2 berichtet, und könnte nicht aus der Lehre von D2 erwartet werden.

Daher, beruht der Gegenstand des Anspruch 1 und die abhängigen und unabhängigen Ansprüche 2-26 auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt damit in Hinblick auf D1-D2 das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.

V.2.3.

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 19-26 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

16. Nov. 2001

- 11 -

(-Derivate) beispielsweise durch Umkristallisation mit einem organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch hergestellt wurden oder ob die rohe α -Liponsäure ohne jegliches organisches Lösemittel eingesetzt wird.

- 5 Auf Grund der günstigen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Retardform wird deren Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel genauso vorzugsweise beansprucht wie die Verwendung als Arzneimittel und/oder Kosmetikum, wobei die Retardform für perorale, dermale, parenterale, rektale, vaginale oder lokale (topische) Applikationen eingesetzt werden
10 kann.

- Außerdem ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorgesehen, die beanspruchte Retardform als Gele, halbfeste Darreichungsformen oder feste Lösungen zu verwenden oder auch als Grundlage zur Herstellung von
15 Gelen, festen Lösungen und insbesondere halbfesten Darreichungsformen.

Die nachfolgenden Abbildungen und Beispiele belegen die Vorteile der erfindungsgemäßen Retardform. Es zeigen

- 20 Abb. 1 Wechselwirkungen zwischen kationogenem Chitosan (als Beispiel für Komponente a)), anionogener α -Liponsäure (Komponente b)) sowie einer weiteren Säure-Komponente (c) (als Anion A^{\ominus} dargestellt);

- 25 Abb. 2 den Vergleich der Einflüsse von Chitosan und Essigsäure auf die Retardierung von α -Liponsäure. Freisetzungstudien von α -Liponsäure wurden angestellt (i) ohne Chitosan und Essigsäure (■---■), (ii) mit Chitosan ohne Essigsäure (O---O), (iii) mit Chitosan-Essigsäure 4:1 (m/m) (Δ --- Δ), (iv) mit
30 Chitosan-Essigsäure 2:1 (m/m) (X---X), (v) mit Chitosan-Essigsäure 1:1 (m/m) (---●)

und

Abb. 3 das Dissolutionsprofil von mit Essigsäure hergestellten α -Liponsäure-Chitosan-Tabletten (400mg) in 600 ml demineralisiertem Wasser bei 37 °C. (α -Liponsäure-Anteil > 75%)

5 Beispiele

1. Diffusionsstudie

Um über einen Zeitraum von 24 Stunden die verzögerte Freisetzung von α -Liponsäure aus der Darreichungsform zu gewährleisten, wurde Chitosan
10 als polymere Wirkstoffträgermatrix eingesetzt. Auf Grund ionischer Wechselwirkungen dieses kationogenen Polymeren mit dem anionogenen Wirkstoff α -Liponsäure wird diese kontinuierlich freigesetzt. Bei der vorliegenden Diffusionsstudie wurde der Einfluss von Chitosan auf das Diffusionsverhalten von α -Liponsäure untersucht. Die Ergebnisse dieser
15 Untersuchung sind in Fig. 2 dargestellt und veranschaulichen den starken Einfluss des kationogenen Polymeren auf das Diffusionsverhalten des Wirkstoffes. Während ohne Chitosan das Konzentrationsgleichgewicht der α -Liponsäure innerhalb und außerhalb des Dialysegefäßes innerhalb von ca. 5 Stunden erreicht werden konnte, wurden lediglich 63,8 % \pm 4,3 %
20 dieses Gleichgewichts in Gegenwart des kationogenen Polymeren Chitosan erreicht. Auf der einen Seite kann Chitosan in wässrigen Lösungen nur in ionischer Form hydriert werden, auf der anderen Seite haben vorangehende Studien eindeutig gezeigt, dass α -Liponsäure als Gegenion zu hydrophob ist, um ein ausreichendes Quellen des Polymeren zu bewirken. Wie die
25 vorliegende Diffusionsstudie zeigt, ist die Zugabe einer eher polaren Säure zusätzlich zum Wirkstoff notwendig, um die Hydratation des Polymeren zu gewährleisten.

Auf Grund ihres vergleichsweise hohen pKa-Wertes von ca. 4,76, der eine
30 ionische Bindung des Wirkstoffes zulässt, keine toxischen Risiken aufwirft und eine exzellente Hydratation des Chitosan gewährleistet, wurde Essigsäure ausgewählt.

16. Nov. 2001

PCT/EP 00/09585

23316PWO/WWATpu

Neue Ansprüche 22 und 23

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 21 zur Herstellung peroraler, dermaler, parenteraler, vaginaler oder lokaler (topischer) Applikationsformen.
23. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 22 zur Herstellung von Gelen, halbfesten Darreichungsformen oder festen Lösungen oder als Grundlage davon.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JUL 23 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 23316P WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09585	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29 September 2000 (29.09.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 01 October 1999 (01.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/385		
Applicant SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 March 2001 (08.03.01)	Date of completion of this report 10 January 2002 (10.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09585

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments)*:

RECEIVED

JUL 23 2002

TECH CENTER 1600/2900

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages 1-10,13-15, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages 11,12, filed with the letter of 16 November 2001 (16.11.2001),
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. 1-21,24-26, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 22,23, filed with the letter of 16 November 2001 (16.11.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09585

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents:

D1: EP-A-0 702 953

D2: EP-A-0 560 092.

V.2. The present application describes a retard form which contains alpha-lipoic acid (i.e. thioctic acid) or/and a derivative thereof, one or more cationogenic polymers (preferably chitosan), and at least one acid (preferably acetic acid) that is different to these polymers. The lipoic acid can occur wholly or partially in the form of its salts, and this retard form is described for the manufacture of a drug, food supplement or cosmetic product.

V.2.1

D1 describes dosage forms containing salts of thioctic acid with improved release and bioavailability, and their use as a drug or food supplement (cf. page 2, lines 10-11; page 3, line 59).

D2 describes a drug formulation containing thioctic

acid and polysaccharides as binding agents (cf. column 1, lines 1-6; column 3, line 53).

However, no thioctic acid retard form is described in D1 or D2. Consequently, Claims 1-26 are novel over D1 and D2; PCT Article 33(2).

V.2.2.

D2 is considered to be the closest prior art and discloses a drug formulation containing thioctic acid and polysaccharides. The subject matter of Claim 1 differs from said prior art in that the formulation contains an acid and is formulated in retard form.

The current invention is therefore understood to address the problem of providing drugs which contain thioctic acid and offer increased bioavailability.

The solution proposed in Claim 1 of the present application includes a retard form containing alpha-lipoic acid - polymer acid, which offers improved bioavailability and resorption, and a longer period of controlled release of the active substance over approximately eight hours, thereby allowing the therapeutic effect of alpha-lipoic acid to be improved. This retard effect is not reported in D1 or D2 and cannot be derived from the teaching of D2.

Consequently, the subject matter of Claim 1 and the dependent and independent Claims 2-26 involve an inventive step and therefore satisfy the criterion of PCT Article 33(3) having regard to D1-D2.

V.2.3.

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 19-26 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

10/088875

JC13 Rec'd PCT/PTC 0 2 MAR 2002

November 16, 2001

- 11 -

5

10

15

20

25

30

35

(derivatives) have been produced for example by

recrystallization with an organic solvent or solvent mixture or whether the crude α -lipoic acid is employed without any organic solvent.

5 Because of the favorable properties of the sustained release form of the invention, its use as food supplement is claimed just as preferably as the use as medicament and/or cosmetic, it being possible to employ the sustained release form for oral, dermal,
10 parenteral, rectal, vaginal or local (topical) administrations.

Also provided within the framework of the present invention is the use of the claimed sustained release
15 form as gels, semisolid dosage forms or solid solutions or else as base for producing gels, solid solutions and, in particular, semisolid dosage forms.

The following figures and examples demonstrate the
20 advantages of the sustained release form of the invention. These show

Fig. 1 interactions between cationogenic chitosan (as
example of component a)), anionogenic α -lipoic
25 acid (component b)) and another acid component (c) (depicted as anion A^{\ominus});

Fig. 2 comparison of the effect of chitosan and acetic
acid on the sustained release of α -lipoic acid.
30 Studies of the release of α -lipoic acid were set up (i) without chitosan and acetic acid (■---■), (ii) with chitosan without acetic acid (O---O), (iii) with chitosan/acetic acid 4:1 (m/m) (Δ --- Δ), (iv) with chitosan/acetic acid
35 2:1 (m/m) (X---X), (v) with chitosan/acetic acid 1:1 (m/m) (---)

and

Fig. 3 the dissolution profile of α -lipoic acid/chitosan tablets (400 mg) produced with acetic acid in 600 ml of demineralized water at 37°C. (α -lipoic acid content > 75%)

5

Examples

1. Diffusion study

10 In order to ensure delayed release of α -lipoic acid over a period of 24 hours from the dosage form, chitosan was employed as polymeric carrier matrix for the active ingredient. Because of ionic interactions of this cationogenic polymer with the anionogenic active
15 ingredient α -lipoic acid, the latter is released continuously. In this diffusion study, the effect of chitosan on the diffusion characteristics of α -lipoic acid was investigated. The results of this investigation are depicted in Fig. 2 and illustrate the
20 strong effect of the cationogenic polymer on the diffusion characteristics of the active ingredient. Whereas the concentration equilibrium of α -lipoic acid inside and outside the dialysis vessel was attainable within about 5 hours without chitosan, only $63.8\% \pm$
25 4.3% of this equilibrium were attained in the presence of the cationogenic polymer chitosan. On the one hand, chitosan can be hydrogenated only in ionic form in aqueous solutions and, on the other hand, preceding studies have shown unambiguously that α -lipoic acid is
30 too hydrophobic as counterion to bring about sufficient swelling of the polymer. As this diffusion study shows, addition of a rather polar acid additionally to the active ingredient is necessary in order to ensure hydration of the polymer.

35

Because of its comparatively high pKa of about 4.76, which permits ionic bonding of the active ingredient, gives rise to no toxic risks and ensures excellent hydration of chitosan, acetic acid was chosen.

November 16, 2001

PCT/EP 00/09585
23316PWO/WWATpu

New Claims 22 and 23

5

22. The use as claimed in any of claims 19 to 21 for producing oral, dermal, parenteral, vaginal or local (topical) administration forms.

10 23. The use as claimed in any of claims 19 to 22 for producing gels, semisolid dosage forms or solid solutions or as base thereof.

9. Sep. 2000

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmelder auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmelders und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 23316P WO

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

alpha-Liponsäure (-Derivate) enthaltene Retardform

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SKW Trostberg Aktiengesellschaft
Dr.-Albert-Frank-Straße 32
83308 Trostberg
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHUHBAUER Hans
Herzog-Otto-Straße 18
83308 Trostberg
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒

Anwalt

☐

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Weickmann H., Weickmann F.A., Huber B., Liska H.,
Prechtel J., Böhm B., Weiß W., Tiesmeyer J., Herzog M.,
Ruttensperger B., Jordan V.
Kopernikusstraße 9, 81679 München, DE

Telefonnr.:

089/ 455 63 - 0

Telefaxnr.:

089/ 455 63 - 999

Fernschreibnr.:

522 621 wepat d

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

PISCHEL Ivo
Sonnenleite 6a
83308 Trostberg
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BERNKÖP-SCHNÜRCH Andreas
Althanstraße 14
1090 Wien
AT

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAAT

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> LV Letland |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:



Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH			<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:			
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt	
Zeile (1) 01.10.1999	199 47 330.7	DE			
Zeile (2) 16.09.2000	100 45 904.8	DE			
Zeile (3)					

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.*

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE		
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden): ISA /	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)	

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: Antrag : 4 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 15 Ansprüche : 6 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : 3 Sequenzprotokollteil der Beschreibung : Blattzahl insgesamt : 29	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei: 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung 2. <input checked="" type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht (2) 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift 5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: (1) 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material 8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form 9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 1.2em;"> <div>29. Sep. 2000</div> <div>Dr. W. Weiß</div> </div>	

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 07 June 2001 (07.06.01)	
International application No. PCT/EP00/09585	Applicant's or agent's file reference 23316P WO
International filing date (day/month/year) 29 September 2000 (29.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
Applicant SCHUHBAUER, Hans et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
08 March 2001 (08.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

BEST AVAILABLE COPY

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT FÜR DEN PATENTWIRTSCHAFTSBEREICH

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 23316P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/09585	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/10/1999
Anmelder SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/385 A61K9/20		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 427 246 A (ASTA PHARMA) 15. Mai 1991 (1991-05-15) das ganze Dokument ---	1-26
A	EP 0 702 953 A (ASTA MEDICA) 27. März 1996 (1996-03-27) das ganze Dokument ---	1-26
A	EP 0 560 092 A (ASTA MEDICA) 15. September 1993 (1993-09-15) das ganze Dokument -----	1-26
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. Januar 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 09/02/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 00/09585

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 427246	A	15-05-1991	AT 126053 T	15-08-1995
			BE 1003834 A	23-06-1992
			BE 1005018 A	23-03-1993
			CA 2029599 A, C	10-05-1991
			CH 684054 A	15-07-1994
			DE 4035456 A	16-05-1991
			DE 9017987 U	09-12-1993
			DE 59009497 D	14-09-1995
			DK 267790 A	10-05-1991
			DK 427246 T	27-11-1995
			ES 2029769 A	01-09-1992
			ES 2076279 T	01-11-1995
			FR 2653997 A	10-05-1991
			GB 2239797 A, B	17-07-1991
			GR 1001503 B	28-02-1994
			GR 3017695 T	31-01-1996
			IT 1246328 B	17-11-1994
			JP 3188021 A	16-08-1991
			LU 87834 A	07-05-1991
			NL 9002438 A	03-06-1991
			PT 95827 A, B	13-09-1991
			SE 508601 C	19-10-1998
			SE 9003564 A	07-06-1991
			US 5334612 A	02-08-1994
			GR 90100796 A, B	17-04-1992
EP 702953	A	27-03-1996	DE 4433764 A	28-03-1996
			AT 189387 T	15-02-2000
			CA 2158630 A	23-03-1996
			DE 59507727 D	09-03-2000
			DK 702953 T	26-06-2000
			EP 0947194 A	06-10-1999
			ES 2144077 T	01-06-2000
			GR 3033191 T	31-08-2000
			HU 75248 A	28-05-1997
			JP 8104629 A	23-04-1996
			PT 702953 T	31-07-2000
			US 5990152 A	23-11-1999
EP 560092	A	15-09-1993	AT 160696 T	15-12-1997
			CA 2091370 A	12-09-1993
			DE 4305079 A	23-09-1993
			DE 9321574 U	29-06-2000
			DE 59307753 D	15-01-1998
			DK 560092 T	10-08-1998
			ES 2111659 T	16-03-1998
			GR 3025936 T	30-04-1998
			HU 65527 A, B	28-06-1994
			JP 6016543 A	25-01-1994
			MX 9301311 A	01-09-1993
			US 5376382 A	27-12-1994
			US 5503845 A	02-04-1996